

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

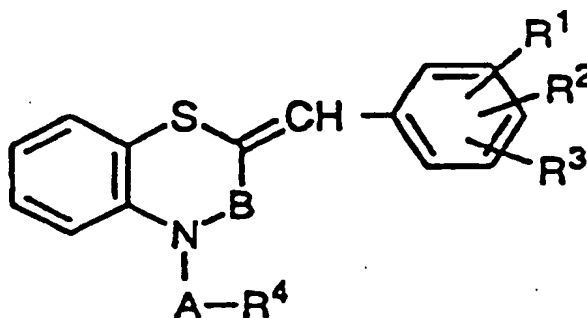
<p>(51) 国際特許分類 6 C07D 279/12, A61K 31/54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 95/13269 (43) 国際公開日 1995年5月18日 (18.05.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01907 (22) 国際出願日 1994年11月10日 (10. 11. 94) (30) 優先権データ 特願平5/283684 1993年11月12日 (12. 11. 93) JP 特願平5/283685 1993年11月12日 (12. 11. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 河嶋洋一 (KAWASHIMA, Yoichi) [JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 太田淳彦 (OTA, Atsutoshi) [JP/JP] 〒536 大阪府大阪市城東区古市3丁目18番23-814 Osaka, (JP) 壬生寛之 (MIIBU, Hiroyuki) [JP/JP] 〒542 大阪府大阪市中央区法円坂1丁目5番8-14 Osaka, (JP) 松林賢一郎 (MATSUBAYASHI, Kenichiro) [JP/JP] 〒566 大阪府摂津市香露園4番10号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外 (KISHINOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナビル3階 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title : 1,4-BENZOTHAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 1, 4-ベンゾチアジン誘導体

(57) Abstract

A compound represented by general formula (I) or a salt thereof and an intermediate for synthesizing the same wherein R¹ represents optionally protected hydroxy; R² represents lower alkyl; R³ represents hydrogen, lower alkyl, optionally protected hydroxy or lower alkoxy, wherein the lower alkyl group may be substituted by optionally protected hydroxy, amino or lower alkylamino; R⁴ represents carboxyl which may be in the form of an ester or amide; A represents alkylene; and B represents -CH₂- or >C=S. This compound has the activities of stabilizing proteins and inhibiting lipid peroxide formation, and is promising as an excellent cataract remedy.



(I)

AL

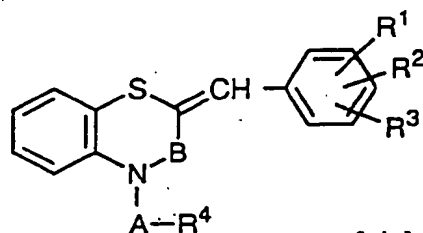
FTH PA11

(57) 要約

本 卒 明 社

(57) 要約

本発明は、



[I]

[式中、 R^1 は保護基で保護されていてもよいヒドロキシを、 R^2 は低級アルキルを示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル、保護基で保護されていてもよいヒドロキシまたは低級アルコキシを示し、該低級アルキルは保護基で保護されていてもよいヒドロキシ、アミノまたは低級アルキルアミノで置換されていてもよい。 R^4 はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシルを、Aはアルキレンを示す。Bは $-CH_2-$ または $>C=S$ を示す。]で示される化合物またはその塩類ならびにその合成中間体である。

本発明化合物 [I] は蛋白安定化作用と脂質過氧化物生成抑制作用を有しており、優れた白内障の治療剤となることが期待される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	DE	ドイツ	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BR	ブラジル	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IT	イタリア	MW	モザンビーク	TJ	タジキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CM	カメルーン	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	US	米国
DE	ドイツ	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
		KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ベトナム

- 1 -

明 細 書

発明の名称 1, 4-ベンゾチアジン誘導体

5 技術分野

本発明は、蛋白安定化作用および脂質過酸化物生成抑制作用を有し、白内障治療剤等の医薬として有用な新規 1, 4-ベンゾチアジン誘導体およびその合成中間体に関するものである。

10

背景技術

白内障は、水晶体が混濁し視力を失う難治性眼疾患である。白内障の発症要因、機序およびその治療法等については古くから種々研究されているものの、効果的な薬物は非常に少ないのが現状である。

水晶体中の過酸化物の増加が白内障の発症に関係するといわれており、脂質過酸化物生成抑制作用を有する化合物が白内障に有効であると報告されている (Current Eye Res., 5, 37-40 (1986))。また、白内障患者では水晶体中の蛋白の変性がみられることも報告されている (眼科, 19, 1283-1296 (1977))。

これらのことから、脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つ化合物が白内障に特に有用であると考えられる。しかしながら、この 2 つの作用を併せ持つ化合物に関する研究については未だ行なわれておらず、このような化

25

- 2 -

化合物の開発が望まれていた。

本発明化合物の基本骨格である 1, 4-ベンゾチアジン誘導体の 2 位にベンジリデン基を有する化合物は、除草剤（アメリカ特許第 3 9 2 3 7 0 9 号）、トランキライザー（特公昭 4 9 - 1 0 6 7 1）やベンゾチアゼピン誘導体の合成中間体となること（特開昭 6 0 - 7 2 8 7 5）が報告されている。しかし、これらの公知文献に開示されている化合物はベンゾチアジン環の 3 位にオキソ基を有しており、本発明化合物とは骨格となる化学構造を異にしている。さらに、本発明化合物の効果としての特徴である蛋白安定化作用や脂質過酸化

10 物生成抑制作用についての情報は何ら報告されていない。

また、特開平 1 - 2 8 7 0 7 7 号公報には活性酸素消去作用や脂質過酸化物生成抑制作用を有する 2-ベンジリデン-3-オキソ-1, 4-ベンゾチアジン誘導体が開示されているが、この公報に開示されている化合物と本発明化合物とでは骨格となる化学構造が異なっていることは無論のこと、この公報には蛋白安定化作用については何ら記載がない。

15

さらに、白内障治療剤として近年アルドースリダクターゼ阻害剤が注目されているが、本発明化合物はアルドースリダクターゼ阻害作用も併せ持ち、白内障治療剤としての有用性は非常に高いものである。

20

発明の開示

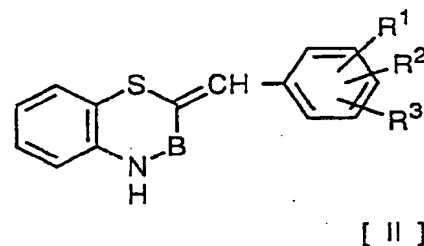
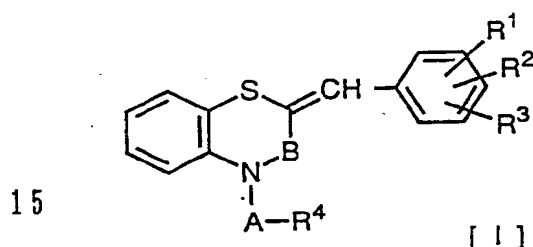
本発明者等は脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つ化合物を見い出すべく鋭意検討を行なった結果

25

- 3 -

、2位がベンジリデン基で、4位がカルボキシアルキル基でそれぞれ置換され、3位がチオキソ体かまたは無置換である3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアジン化合物であって、ベンジリデン基のフェニル環がさらにヒドロキシ基と低級アルキル基で置換された化合物が脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用の2つの作用を併せ持っていることを見出した。

本発明は下記一般式 [I] で示される化合物またはその塩類（以下、本発明化合物 [I] とする）および下記一般式 [II] で示される本発明化合物 [I] の合成中間体またはその塩類（以下、本発明中間体 [II] とする）に関するものである。



[式中、 R^1 は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。 R^2 は低級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。 R^4 はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。Aはアルキレン基を示す。Bは $-CH_2-$ または $>C=S$ を示す。以下同じ。]

- 4 -

上記で規定した基をさらに詳しく説明すると、低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ヘキシル、イソプロピル、*tert.*-ブチル、(ジメチル)エチル等の1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基を示す。低級アル

5 コキシ基とはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ、*tert.*-ブトキシ等の1~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシ基を示す。アルキレン基とはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ヘプタメチレン、デカメチレン、(ジメチル

10)メチレン、(ジエチル)メチレン等の1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレン基を示す。ヒドロキシ基の保護基とは、メタンスルホニル等の低級アルキルスルホニル、フェニルスルホニルや

p-トルエンスルホニル等のアリールスルホニル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル

15 等の低級アルカノイル、メトキシメチル等の低級アルコキシメチル、ベンゾイル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニルまたはトリメチルシリル等のようにヒドロキシ基の保護基として汎用されるものを示す。エステルとは、メチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、ブチル

20 エステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、ベンジルエステル等のアリール低級アルキルエステル等のようにカルボン酸のエステルとして汎用されるものを示す。アミドとは、アンモニアとのアミド、メチルアミン、ジメチルアミンやエチルアミン等の低級アルキルアミンとのアミド、ベ

25 ンジルアミン等のアリール低級アルキルアミンとのアミド等

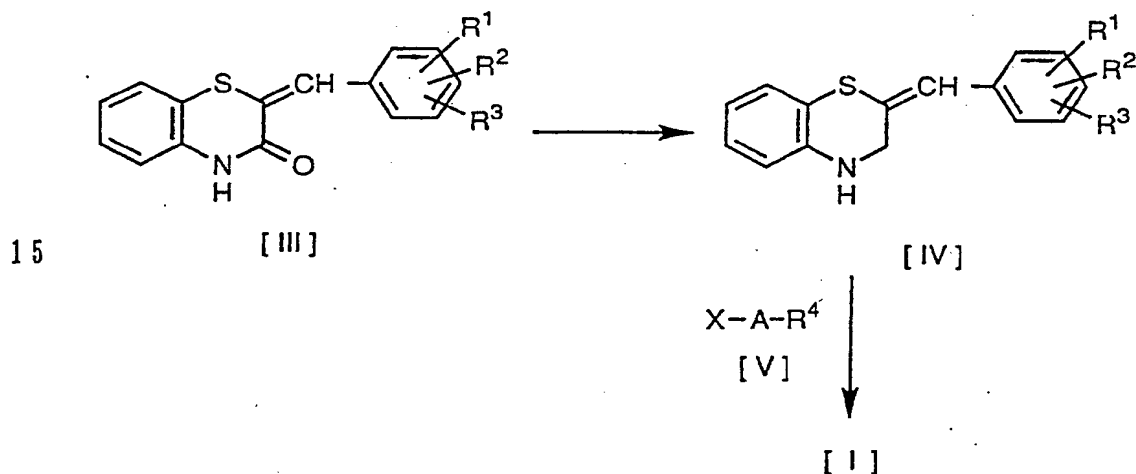
- 5 -

のようにカルボン酸のアミドとして汎用されるものを示す。

本発明化合物 [I] および本発明中間体 [II] は、医薬として許容される塩の形態をなしていてもよい。このような塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、ジエチルアミン、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩、また、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩が挙げられる。

本発明化合物 [I] の代表的な合成法は、以下の 1) および 2) に示すとおりである。

10 1) B が $-CH_2-$ である化合物の合成



20

[式中、X はハロゲン原子、アルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を示す。以下同じ。]

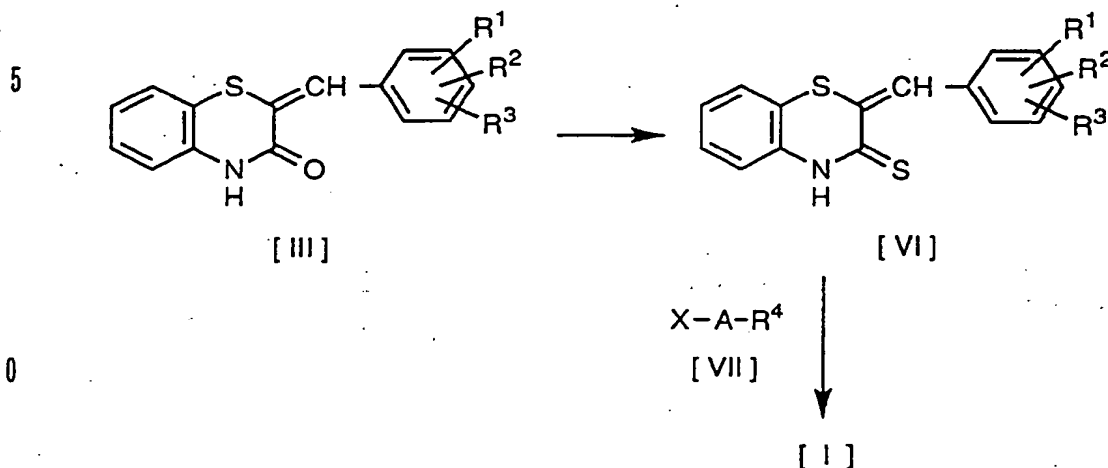
上記式 [III] で表わされる化合物を還元剤で処理することにより、式 [IV] で表わされる本発明中間体 [II] が得られる。

25 次いで、本発明中間体 [II] と式 [V] で表わされる化合物と

- 6 -

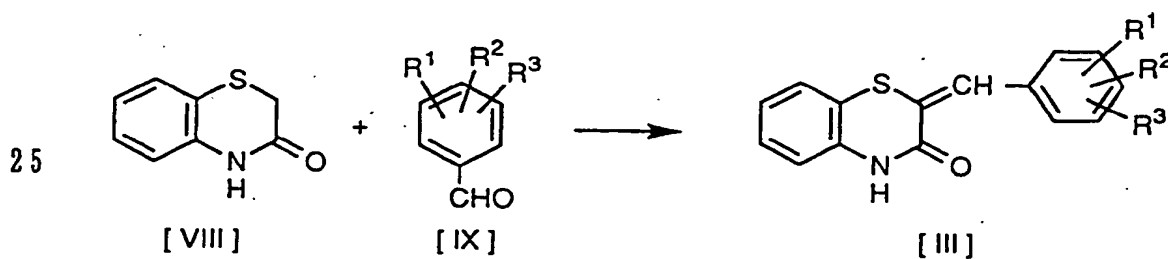
を塩基の存在下で反応させることにより、式 [I] で表わされる本発明化合物 [I] が得られる。

2) B が $>C=S$ である化合物の合成



上記式 [III] で表わされる化合物をローソン試薬または五
15 硫化リン等で処理することにより、式 [VI] で表わされる本発明中間体 [I] が得られる。次いで、本発明中間体 [I] と式 [VII] で表わされる化合物とを塩基の存在下で反応させることにより、式 [I] で表わされる本発明化合物 [I] が得られる。

式 [III] で表わされる化合物は特開平 1-287077 号
20 公報記載の方法で合成でき、その代表的な合成法を以下に示す。



- 7 -

ベンジリデン基のフェニル環に置換したヒドロキシ基は、反応の前または後に汎用される方法に従って、前述した保護基により保護してもよく、その保護基は汎用される方法により脱離させることができる。

5 本発明化合物 [I] において、ベンゾチアジンの 4 位に置換したカルボキシル基は、汎用される方法を用いて反応の前または後にエステルやアミドに変換することができる。逆に、エステルやアミドは、汎用される方法を用いて加水分解させ、カルボン酸とすることができる。

10 上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述のような塩類としてもよい。

 なお、本発明化合物 [I] および本発明中間体 [II] には立体異性体や光学活性体も存在するが、それらはいずれも本発明に包含される。例えば、本発明化合物 [I] および本発明中間
15 体 [II] はベンジリデン基を有するので Z-体と E-体が存在するが、本発明はそれらを全て包含するものである。

 脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持つ化合物が白内障に特に有用であると考えられるが、この 2 つの作用を併せ持つ化合物に関する研究については未だ行われ
20 ておらず、このような化合物の開発が望まれていた。

 本発明者等は、2 位にベンジリデン基、3 位にオキソ基を導入した 1, 4-ベンゾチアジン誘導体が脂質過酸化物生成抑制作用を有するとの情報（特開平 1-287077）を基
25 に、1, 4-ベンゾチアジンを骨格とし、上記の課題を解決するべく検討を行った。その結果、2-ベンジリデン-3,

- 8 -

4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアジン誘導体の3位がデオキシの形になった化合物およびチオキソ体に変換された化合物が脂質過酸化物生成抑制作用と蛋白安定化作用とを併せ持っており、抗白内障剤として有用であることを見いだした。

- 5 本発明化合物[I]の基本的構成要件は、3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアジンの4位がカルボキシアルキル基で置換され、3位がチオキソ体かまたは無置換であり、2位がベンジリデン基で置換され、さらにそのベンジリデン基のフェニル環が少なくとも1つのヒドロキシ基と1つの低級アル
- 10 キル基を有することにある。ところで、医薬品として用いられる化合物においては、生体内における吸収促進、持続性向上等を目的とするプロドラッグ化や、製剤化する上での安定化等を目的として、カルボン酸のエステル化、ヒドロキシ基の適切な保護基による保護等の技術が汎用されており、さら
- 15 には製造手段として、すなわち合成中間体としてそれらの誘導体を用いる技術も汎用されている。従って、本発明においてもヒドロキシ基はヒドロキシ基の保護基として汎用されている保護基で保護されていてもよく、また、カルボキシアルキル基のカルボキシル基はカルボン酸の汎用誘導体であるエ
- 20 ステルやアミドの形に変換されていてもよい。

本発明化合物[I]の構造的特徴は上記のとおりであるが、その中でもベンジリデン基のフェニル環の置換基に関して好ましい例を述べると、ヒドロキシ基が4位に位置するのが好ましく、さらにヒドロキシ基の隣接位置に低級アルキル基が

25 置換されているのが好ましい。すなわち、低級アルキル基が

3 位と 5 位の両方に置換している化合物が好ましい。また、低級アルキル基については *tert.*-ブチル基がより好適な例である。

本発明化合物 [I] にカルボキシアルキル基を導入する前の
5 段階である本発明中間体 [II] は、本発明化合物 [I] の合成中間体として特に有用な新規物質である。

また、蛋白安定化作用や脂質過酸化物生成抑制作用を有する化合物は抗炎症剤となることも報告されており (*Lancet*, 1, 169-170 (1965)、*Biochem. Biophys. Acta*, 489, 163-1
10 72 (1977))、本発明化合物 [I] は抗炎症剤としても有用であると期待される。

さらに、本発明化合物は加藤等の文献 (*Chem. Pharm. Bull.*, 33 (1) 74-83 (1985)) に従って実験を行なった結果、アルドースリダクターゼ阻害作用をも有することがわかった。
15 この知見は、本発明化合物が白内障治療剤として優れたものであることをさらに裏付けるものであり、また糖尿病合併症の治療剤としても期待されることを示している。

本発明化合物 [I] は経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散
20 剤、注射剤、点眼剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の全身用剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロ
25 リドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム

- 1 0 -

、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリ
コン樹脂等のコーティング剤等を必要に応じて加えればよい
。また、点眼液では、塩化ナトリウム、塩化カリウム、濃グ
5 リセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、ホウ酸、モノエ
タノールアミン等の緩衝化剤、エデト酸ナトリウム等の安定
化剤、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル
等の防腐剤、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化
ヒマシ油等の界面活性剤、希塩酸、水酸化ナトリウム等の p
10 H 調整剤等を必要に応じて加えればよい。

本発明化合物 [I] の投与量は症状、年令、剤型等によって
適宜選択できるが、経口剤であれば通常 1 日当り 0. 1 ~ 5
0 0 0 m g、好ましくは 1 ~ 1 0 0 m g を 1 回または数回に
分けて投与すればよい。また、点眼剤であれば 0. 0 0 1 %
15 ~ 1 0 % の濃度のもの、好ましくは 0. 1 % ~ 3 % の濃度の
ものを 1 日 1 ~ 数回点眼すればよい。

以下に、本発明化合物 [I] および本発明中間体 [II] の製造
例ならびに製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく
理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するもので
20 はない。

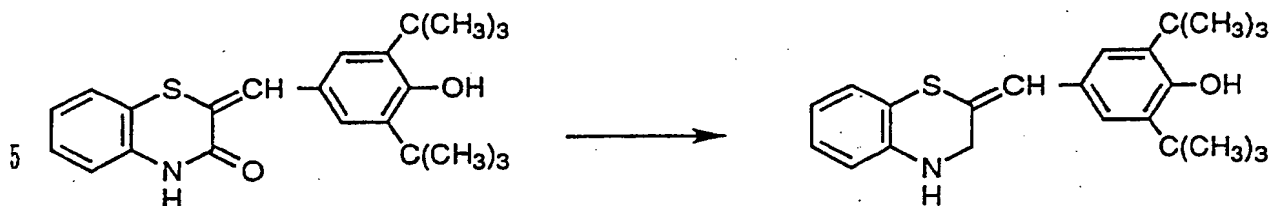
発明を実施するための最良の形態

実施例 1

2 - (3 , 5 - ジ - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
25 リデン) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾチアジ

- 11 -

ン (化合物 1-1)



水素化リチウムアルミニウム (0.66 g) のジエチルエーテル (9 ml) 懸濁液に、室温下、アルゴン雰囲気中で塩化アルミニウム (0.77 g) のジエチルエーテル (6 ml) 懸濁液を加え 15 分間攪拌する。室温下、反応液に 2-(3,5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン (1.00 g) のジエチルエーテル (15 ml) - テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を滴下した後、室温で 4.5 時間攪拌する。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた固形物をヘキサーン-ジイソプロピルエーテル混液で再結晶して標記化合物 0.51 g (53.3%) を得る。

m. p. 159 ~ 167 °C

IR (KBr, cm^{-1}) : 3633, 3373, 2952, 1611, 1589, 1475, 1436, 1299, 1237, 1120, 890, 743

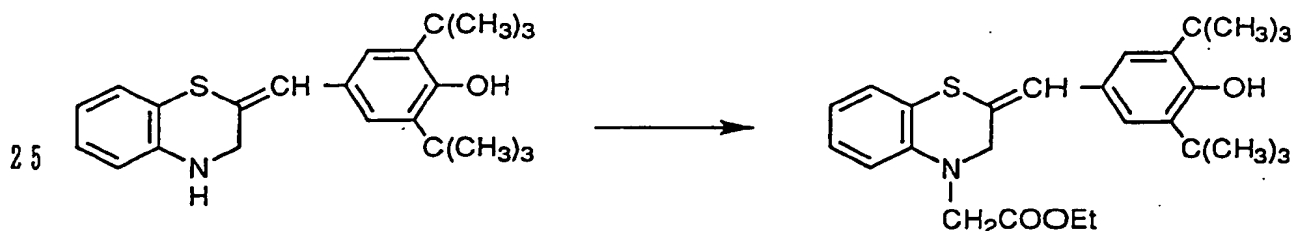
実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 1 2 -

- 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 2)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 3)
- 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 4)
- 10 • 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンジリデン) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 5)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 5 - ジメチルアミノメチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 1 - 6)

実施例 2

- 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 1)



- 13 -

2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジ
ン (化合物 1 - 1, 0. 45 g) およびプロモ酢酸エチル (0.
15 ml) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml)
5 溶液に、炭酸カリウム (0. 17 g) およびヨウ化ナトリウ
ム (0. 20 g) を加え、窒素雰囲気下、50 ~ 60 °C で一
晩攪拌する。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出
する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。
得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記
10 化合物 0. 52 g (93. 6%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) : 3632, 2958, 1738, 1616, 1586, 1487, 1436, 1198, 1024, 909, 733

15 実施例 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - メトキシカルボニルメチ
ル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 2)
- 4 - ブトキシカルボニルメチル - 2 - (3, 5 - ジ-tert.
20 - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒド
ロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 3)
- 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (3 - エトキシカルボニ
ルプロピル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 -
25 4)

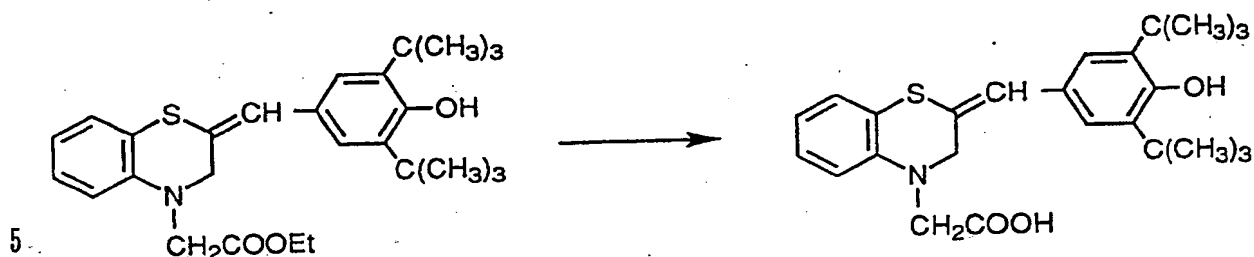
- 1 4 -

- 2 - (3, 5 - ジ-tert. - プチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (7 - エトキシカルボニ
ルヘプチル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 -
5)
- 5 • 2 - (3 - tert. - プチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベ
ンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニル
メチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 6)
- 2 - (3 - tert. - プチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)
- 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 H
10 - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 7)
- 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロ
キシベンジリデン) - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 H
- 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 8)
- 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 -
15 (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンジリデン) - 2 H - 1,
4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 9)
- 2 - (3 - tert. - プチル - 5 - ジメチルアミノメチル - 4
- ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エト
キシカルボニルメチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化
20 合物 2 - 10)

実施例 3

- 4 - カルボキシメチル - 2 - (3, 5 - ジ-tert. - プチル
- 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H
25 - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 3 - 1)

- 15 -



2 - (3, 5 - ジ-*tert.*-ブチル-4-ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチ
ル-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 2-1, 0. 0
10 55 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (1
ml) の混液に溶解し、氷-塩化ナトリウム冷却下、水酸化
リチウム 1 水和物 (0. 132 g) の水溶液 (2. 0 ml)
を攪拌しながら滴下する。0 ~ 5 °C で 30 分間攪拌した後、
反応液に 1 N 塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出する
15 。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥
後、減圧濃縮して標記化合物 0. 051 g (98. 8 %) を
得る。

m. p. 173. 4 ~ 174. 9 °C (分解)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3382, 3004, 2958
20 , 1743, 1616, 1588, 1489, 1426, 1
303, 1205, 1134, 743

実施例 3 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 4 - (3 - カルボキシプロピル) - 2 - (3, 5 - ジ-*ter*
25 t. - ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒ

- 16 -

ドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 3-2)

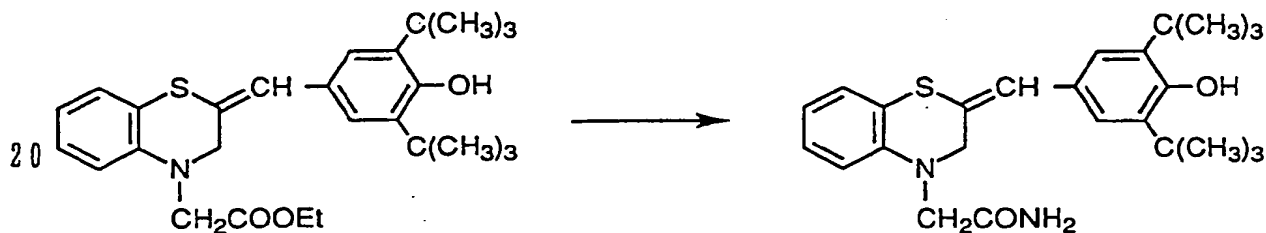
・ 2 - (3-tert.-ブチル-4-ヒドロキシ-5-メチルベンジリデン) - 4-カルボキシメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 3-3)

5 ・ 2 - (3-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-カルボキシメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 3-4)

・ 2 - (3-tert.-ブチル-5-ジメチルアミノメチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - 4-カルボキシメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 3-5)

実施例 4

4-カルバモイルメチル-2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 4-1)



20 2 - (3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 2-1, 0.4 g) をアンモニアのメタノール溶液 (17.85 N, 15 m

- 17 -

1) に溶解し、0.1 N 塩酸のメタノール溶液 (3 ml) を加え、封管中で 80 °C 4 日間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

実施例 4 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N - メチルカルバモイルメチル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 4 - 2)

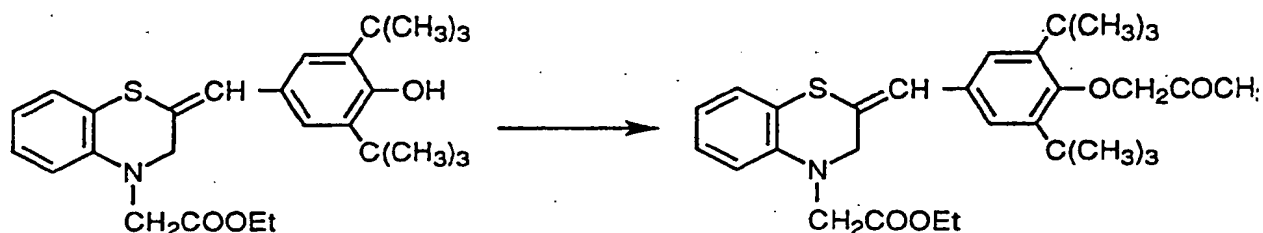
• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N, N - ジメチルカルバモイルメチル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 4 - 3)

• 4 - (N - ベンジルカルバモイルメチル) - 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 4 - 4)

実施例 5

2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - メトキシメトキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボキシメチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 5 - 1)

- 18 -



5

水素化ナトリウムの60%鉱油懸濁物(0.03g)をジメチルホルムアミド(1ml)に懸濁させた後、2-(3,5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物2-1, 0.35g)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液を攪拌しながら加える。窒素雰囲気下で10分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル(0.3ml)のジメチルホルムアミド(1ml)溶液を加える。50℃で4時間攪拌した後、反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

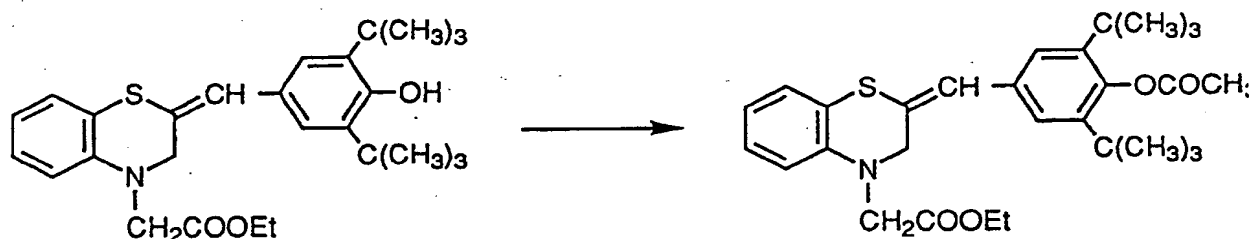
15

実施例 6

2.0 2-(4-アセトキシ-3,5-ジ-tert.-ブチルベンジリデン)-3,4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物6-1)

25

- 19 -



5

2 - (3, 5 - ジ-*tert.* - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
 リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチ
 ル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 2 - 1, 0. 8
 0 g) に無水酢酸 (5. 8 ml) およびトリエチルアミン (10
 2. 1 ml) を加えて一夜還流する。反応液に希塩酸を加え
 た後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水、さらに飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで
 乾燥し、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラム
 クロマトで精製し、標記化合物を得る。

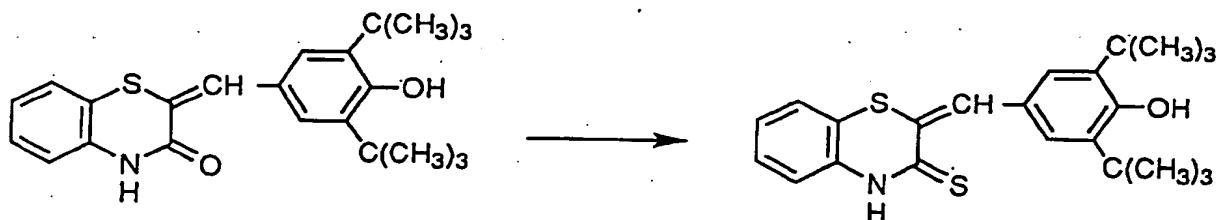
15

実施例 6 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。
 ・ 2 - (3, 5 - ジ-*tert.* - ブチル - 4 - プロパノイルオキ
 シベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボ
 ニルメチル - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 6 - 2
 20)

実施例 7

2 - (3, 5 - ジ-*tert.* - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
 リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4
 25 - ベンゾチアジン (化合物 7 - 1)

- 20 -



5

2 - (3, 5 - ジ - *tert.* - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2H - 1, 4 -
ベンゾチアジン (1. 19 g) のトルエン溶液 (40 ml)
にローソン試薬 (3. 74 g) を加え、21 時間還流する。

10 反応液を 0 °C に冷却し、析出した結晶を濾取して除去し、濾
液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロ
マトで精製し、標記化合物 0. 85 g (69. 4 %) を得る
。

m. p. 171. 1 ~ 175. 9 °C (分解)

15 IR (KBr, cm^{-1}) : 3614, 3168, 3110
, 2961, 1589, 1536, 1480, 1438, 1
417, 1367, 1324, 1263, 1241, 120
9, 1144

20 実施例 7 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 2 - (3 - *tert.* - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベ
ンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2H - 1
, 4 - ベンゾチアジン (化合物 7 - 2)

- 2 - (3 - *tert.* - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)
25 - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2H - 1, 4 - ベンゾ

- 21 -

チアジン (化合物 7-3)

・ 3, 4-ジヒドロ-2-(3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 7-4)

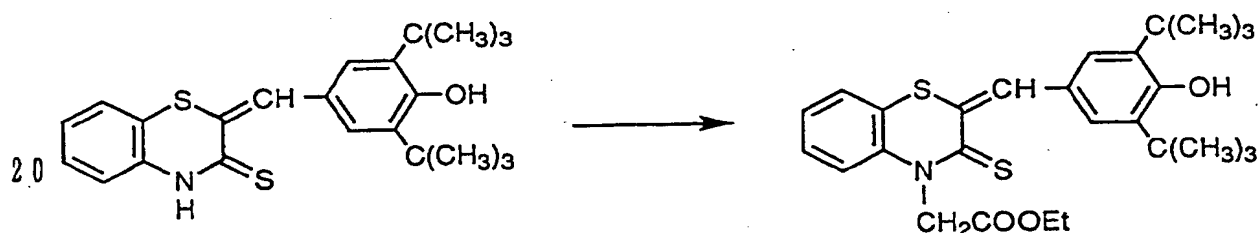
5 ・ 3, 4-ジヒドロ-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルベンジリデン)-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 7-5)

10 ・ 2-(3-tert.-ブチル-5-ジメチルアミノメチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 7-6)

実施例 8

2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 8-1)

15 8-1)



水素化ナトリウム (0.08 g) の無水テトラヒドロフラン (2.5 ml) 懸濁液に 2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 7-1,

25

- 2 2 -

0.41 g) の無水テトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を加え、室温で15分間攪拌する。反応液にプロモ酢酸エチル (0.13 ml) を加え、さらに室温で30分間攪拌する。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 0.40 g (80.3%) を得る。

IR (Film, cm^{-1}) : 3625, 2960, 1732, 1592, 1567, 1542, 1462, 1440, 1421, 1392, 1366, 1296, 1258, 1212, 1141, 1119

実施例 8 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - プチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 2)

• 4 - プトキシカルボニルメチル - 2 - (3, 5 - ジ-tert. - プチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 3)

• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - プチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (3 - エトキシカルボニルプロピル) - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 4)

- 23 -

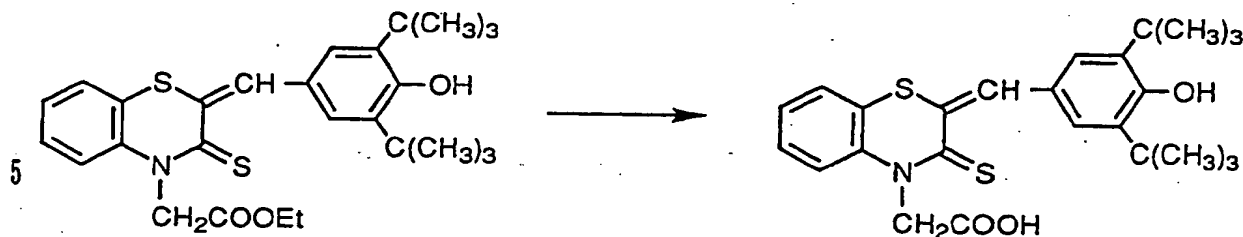
- 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (7 - エトキシカルボニ
ルヘブチル) - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジ
ン (化合物 8 - 5)
- 5 • 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベ
ンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニル
メチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化
合物 8 - 6)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)
10 - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 -
チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 7)
- 3, 4 - ジヒドロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロ
キシベンジリデン) - 4 - エトキシカルボニルメチル - 3 -
チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 8)
- 15 • 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチル - 2 -
(4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンジリデン) - 3 - チオキ
ソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 8 - 9)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 5 - ジメチルアミノメチル - 4
- ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エト
20 キシカルボニルメチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベン
ゾチアジン (化合物 8 - 10)

実施例 9

- 4 - カルボキシメチル - 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル
25 - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 -

- 24 -

チオキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物9-1)



2-((3,5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒドロキシベンジ
リデン)-3,4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチ
ル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾチアジン(化合物
10 2-1, 0.37 g)のテトラヒドロフラン(7 ml)溶液
に、氷冷下、水酸化リチウム1水和物(1.60 g)の水溶
液(6 ml)を攪拌しながら滴下する。さらにメタノール(
3 ml)を加え、0℃で30分間攪拌する。反応液に1N塩
酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。有機層を
15 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧
濃縮し、得られた固形物をヘキサーン-ジイソプロピルエー
テル混液で再結晶して標記化合物0.24 g(69.3%)を
得る。

m. p. 173~174℃(分解)

20 IR(KBr, cm^{-1}): 3615, 2960, 2909,
1716, 1592, 1566, 1544, 1461, 1
439, 1418, 1392, 1366, 1310, 125
7, 1239, 1211

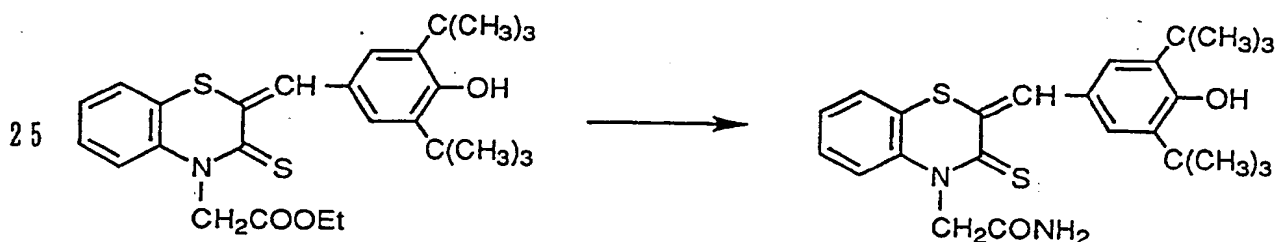
25 実施例9と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 25 -

- 4 - (3 - カルボキシプロピル) - 2 - (3, 5 - ジ-tert.
t. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒ
ドロ - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合
物 9 - 2)
- 5 • 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベ
ンジリデン) - 4 - カルボキシメチル - 3, 4 - ジヒドロ -
3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 9 -
3)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン)
10 - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - カルボキシメチル - 3 - チオキソ
- 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 9 - 4)
- 2 - (3 - tert. - ブチル - 5 - ジメチルアミノメチル - 4
- ヒドロキシベンジリデン) - 4 - カルボキシメチル - 3,
4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジ
15 ン (化合物 9 - 5)

実施例 10

- 4 - カルバモイルメチル - 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチ
ル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 3
20 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物 10 -
1)



- 26 -

2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチ
ル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物
8 - 1, 0.4 g) をアンモニアのメタノール溶液 (17.
5 85 N, 15 ml) に溶解し、0.1 N 塩酸のメタノール溶
液 (3 ml) を加え、封管中で 80 °C 4 日間攪拌する。反応
液を減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリ
カゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

10

実施例 10 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる

。

• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N - メチルカルバモイ
15 ルメチル) - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン
(化合物 10 - 2)

• 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - (N, N - ジメチルカル
バモイルメチル) - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチ
20 アジン (化合物 10 - 3)

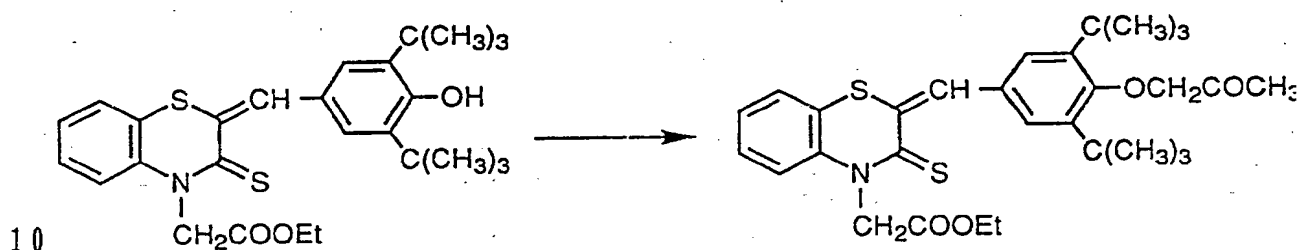
• 4 - (N - ベンジルカルバモイルメチル) - 2 - (3, 5
- ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 3,
4 - ジヒドロ - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジ
ン (化合物 10 - 4)

25

- 27 -

実施例 11

2- (3, 5-ジ-*tert.*-ブチル-4-メトキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボキシメチル-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 11-1)



水素化ナトリウムの 60% 鉱油懸濁物 (0.03 g) をジメチルホルムアミド (1 ml) に懸濁させた後、2- (3, 5-ジ-*tert.*-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-4-エトキシカルボニルメチル-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン (化合物 8-1, 0.35 g) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を攪拌しながら加える。窒素雰囲気下で 10 分間攪拌した後、クロロメチルメチルエーテル (0.3 ml) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加える。50℃で 4 時間攪拌した後、反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

20

実施例 11 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる

25 。

- 28 -

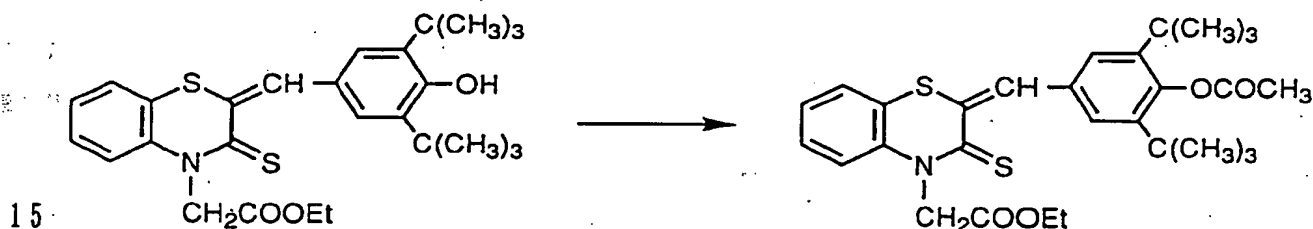
・ 2 - (4 - ベンジルオキシメトキシ - 3, 5 - ジ-tert. -
ブチルベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカル
ボキシメチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチア
ジン (化合物 11 - 2)

5

実施例 12

2 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジ-tert. - ブチルベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチ
ル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物

10 12 - 1)



2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - ヒドロキシベンジ
リデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニルメチ
ル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (化合物
8 - 1, 0.80 g) に無水酢酸 (5.8 ml) およびトリ
20 エチルアミン (2.1 ml) を加えて一夜還流する。反応液
に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和
炭酸水素ナトリウム水、さらに飽和食塩水で洗浄後、無水硫
酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られる油状物をシ
リカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物を得る。

25

- 29 -

実施例 12 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる

・ 2 - (3, 5 - ジ-tert. - ブチル - 4 - プロパノイルオキシベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボ
5 ニルメチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン
(化合物 12 - 2)

・ 2 - (4 - ベンゾイルオキシ - 3, 5 - ジ-tert. - ブチル
ベンジリデン) - 3, 4 - ジヒドロ - 4 - エトキシカルボニ
ルメチル - 3 - チオキソ - 2 H - 1, 4 - ベンゾチアジン (10
化合物 12 - 3)

[製剤例]

本発明化合物 [I] の経口剤および点眼剤の一般的な製剤例を以下に示す。

15 1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

本発明化合物 [I]	1	mg
乳糖	66.4	mg
トウモロコシデンプン	20	mg
20 カルボキシメチルセルロース カルシウム	6	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4	mg
ステアリン酸 マグネシウム	0.6	mg

上記処方の錠剤に、コーティング剤 (例えば、ヒドロキシ
25 プロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等

- 3 0 -

通常のコーティング剤) 2 m gを用いてコーティングし、目的とする錠剤を得る(以下の処方 of 錠剤も同じ)。

処方 2 1 0 0 m g 中

5	本発明化合物 [I]	5 m g
	乳糖	6 2 . 4 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
10	ステアリン酸 マグネシウム	0 . 6 m g
	コーティング剤	2 m g

処方 3 1 0 0 m g 中

	本発明化合物 [I]	2 0 m g
15	乳糖	5 1 m g
	トウモロコシデンプン	1 5 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	ステアリン酸 マグネシウム	1 m g
20	タルク	1 m g
	コーティング剤	2 m g

- 3 1 -

処方 4 1 0 0 m g 中		
	本発明化合物 [I]	4 0 m g
	乳糖	3 4 m g
	トウモロコシデンプン	1 0 m g
5	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	ステアリン酸 マグネシウム	2 m g
	タルク	2 m g
	コーティング剤	2 m g

10

処方 5 2 2 0 m g 中		
	本発明化合物 [I]	1 0 0 m g
	乳糖	6 7 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
15	カルボキシメチルセルロース カルシウム	1 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g
	ステアリン酸 マグネシウム	4 m g
	タルク	4 m g
	コーティング剤	5 m g

20

2) 点眼剤

処方 1 1 0 0 m l 中		
	本発明化合物 [I]	0 . 5 g
	濃グリセリン	1 . 5 g
25	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1 . 0 g

- 3 2 -

	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
	希塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
5	滅菌精製水	適量
処方2 1 0 0 m l 中		
	本発明化合物 [I]	3. 0 g
	濃グリセリン	3. 0 g
10	ポリソルベート 8 0	7. 0 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0. 0 2 6 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 0 1 4 g
	希塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
15	滅菌精製水	適量
処方3 1 0 0 m l 中		
	本発明化合物 [I]	0. 1 g
	濃グリセリン	2. 0 g
20	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0. 8 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
	希塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
25	滅菌精製水	適量

- 3 3 -

3) 眼軟膏

処方1 100g中

本発明化合物 [I] 1.0g

流動パラフィン 10g

5 白色ワセリン 89g

処方2 100g中

本発明化合物 [I] 2.0g

流動パラフィン 10g

10 白色ワセリン 88g

発明の効果

[薬理試験]

本発明化合物 [I] の有用性を調べるべく、蛋白安定化作用
15 と脂質過酸化生成抑制作用について検討した。

1) 蛋白安定化作用

化合物の蛋白安定化作用を調べる方法として、牛血清アル
ブミンの熱凝集に対する安定化効果を測定する方法 (Lancet
, 1, 169-170 (1965)) が知られており、この文献に記載さ
20 れた方法に準じて検討した。

(実験方法)

氷冷下で、0.75%の濃度となるように牛血清アルブミ
ン (シグマ社製) を0.2Mのリン酸カリウム緩衝液 (pH
5.3) に溶解した。このアルブミン溶液2.7mlに被験
25 化合物を溶解したジメチルスルホキシド溶液0.3mlを添

- 3 4 -

加、攪拌した後、約 15 分間放置して室温に戻した。67℃
 の水浴中で2分間この溶液を振とうしながら反応させた後、
 氷冷し反応を停止させた。この反応液を室温に戻した後、熱
 凝集による水溶性蛋白の白濁によって生じた吸光度を660
 5 nmの波長で測定し、次に示す式を用いて被験化合物の蛋白
 安定化効果を求めた。

$$\text{蛋白安定化効果 (\%)} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

10 A_0 : 被験化合物を添加しないときの吸光度

A_1 : 被験化合物を添加したときの吸光度

(結果)

15 実験結果の一例を示すと、化合物3-1と化合物9-1は
 蛋白の熱凝集を明らかに抑制し、 10^{-4} Mの濃度で98%以
 上と優れた蛋白安定化効果を示した。

2) 脂質過酸化物生成抑制作用

(実験方法)

20 被験化合物を含有する0.04Mトリス緩衝液(0.09
 Mの塩化カリウムを含む、pH7.4)中でラット肝ミクロ
 ソームをADP(13.2mM)、 Fe^{2+} (0.9mM)お
 よびアスコルビン酸(0.5mM)と37℃で15分間反応
 させ、生成した脂質過酸化物をTBA法(Biochem. Med., 1
 25 5, 212 (1976))により定量した。

- 3 5 -

(結果)

実験結果の一例を示すと、化合物 3-1 と化合物 9-1 は 10^{-6} M の濃度で抑制率 99% 以上と優れた脂質過酸化物生成抑制効果を示した。

- 5 上記薬理試験 1), 2) の結果より、本発明化合物 [I] は蛋白安定化作用と脂質過酸化物生成抑制作用を有しており、優れた白内障の治療剤となることが期待される。

産業上の利用可能性

- 10 本発明化合物 [I] は、蛋白安定化作用と脂質過酸化物生成抑制作用を有しており、優れた白内障の治療剤となることが期待されるものである。

15

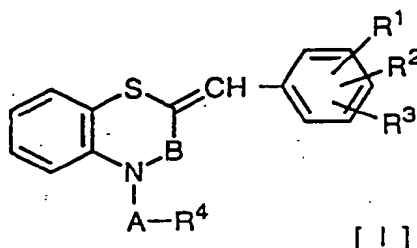
20

25

- 36 -

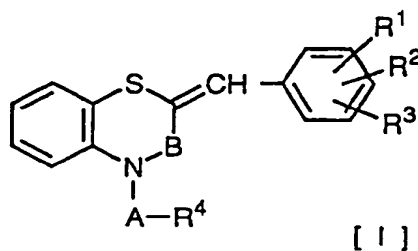
請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で示される化合物またはその塩類。



[式中、 R^1 は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。 R^2 は低級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。 R^4 はエステルまたはアミドに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。A はアルキレン基を示す。B は $-CH_2-$ または $>C=S$ を示す。]

2. 下記一般式 [I] で表わされる化合物またはその塩類。



25 [式中、 R^1 はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基

- 37 -

、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基またはトリメチルシリルオキシ基を示す。R²は低級アルキル基を示す。R³は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリメチルシリルオキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。R⁴はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリール低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基またはアリール低級アルキルカルバモイル基を示す。Aはアルキレン基を示す。]

3. R¹がヒドロキシ基または低級アルカノイルオキシ基で、R⁴がカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基である請求の範囲2による化合物またはその塩類。

4. R¹がヒドロキシ基または低級アルカノイルオキシ基で、R³が水素原子または低級アルキル基で、R⁴が

- 38 -

カルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基である請求の範囲 2 による化合物またはその塩類。

5. R^1 がヒドロキシ基またはアセトキシ基で、 R^2 がメチル基または *tert.*-ブチル基で、 R^3 が水素原子、
5、メチル基または *tert.*-ブチル基で、 R^4 がカルボキシル基、メトキシカルボニル基またはエトキシカルボニル基で、
A がメチレン基またはプロピレン基である請求の範囲 2 による化合物またはその塩類。

6. R^1 がヒドロキシ基で、 R^2 がメチル基または
10 *tert.*-ブチル基で、 R^3 が水素原子、メチル基または *tert.*-ブチル基で、 R^4 がカルボキシル基で、A がメチレン基
またはプロピレン基である請求の範囲 2 による化合物またはその塩類。

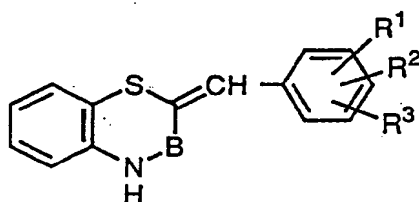
7. 4-カルボキシメチル-2-(3, 5-ジ-*tert.*-
15 *t.*-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン。

8. 4-カルボキシメチル-2-(3, 5-ジ-*tert.*-
t.-ブチル-4-ヒドロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾチアジン。

20 9. 請求の範囲 1 による化合物またはその塩類を有効成分として含む白内障治療剤。

10. 下記一般式 [II] で示される化合物またはその塩類。

- 39 -



[II]

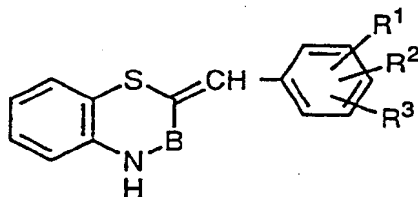
5

[式中、 R^1 は保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基を示す。 R^2 は低級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル基、保護基で保護されていてもよいヒドロキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級アルキル基は保護

10 基で保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。B は $-CH_2-$ または $>C=S$ を示す。]

11. 下記一般式 [II] で表わされる化合物またはその塩類。

15



[II]

20 [式中、 R^1 はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基またはトリメチルシリルオキシ基を示す。 R^2 は低

25 級アルキル基を示す。 R^3 は水素原子、低級アルキル基、ヒ

- 40 -

ドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルスル
ホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、低級アルコ
キシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルオキシ
メチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、トリメチ
5 ルシリルオキシ基または低級アルコキシ基を示し、該低級ア
ルキル基はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級
アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基
、低級アルコキシメチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベ
ンジルオキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ
10 基、トリメチルシリルオキシ基、アミノ基または低級アルキ
ルアミノ基で置換されていてもよい。Bは $-CH_2-$ または
 $>C=S$ を示す。]

12. R^1 がヒドロキシ基または低級アルカノイル
オキシ基で、 R^3 が水素原子または低級アルキル基である請
15 求の範囲10による化合物またはその塩類。

13. 2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒド
ロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-
ベンゾチアジン。

14. 2-(3, 5-ジ-tert.-ブチル-4-ヒド
20 ロキシベンジリデン)-3, 4-ジヒドロ-3-チオキソ-
2H-1, 4-ベンゾチアジン。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D279/12, A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D279/12, A61K31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 61-40264 (Karupibem), February 26, 1986 (26. 02. 86) &EP, A, 162776&US, A, 4755509	1-14
Y	JP, A, 63-107970 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 12, 1988 (12. 05. 88) &EP, A, 243018&US, A, 4771050	1-14
Y	JP, A, 1-287077 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), November 17, 1989 (17. 11. 89) (Family: none)	1-14
Y	Current Eye Research, Vol. 5, No 1, 1986, H. Nishigori et al., P.37-40	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 1, 1995 (01. 02. 95)

Date of mailing of the international search report

February 21, 1995 (21. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimil No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁶ C07D279/12, A61K31/54		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁶ C07D279/12, A61K31/54		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 61-40264 (カルビペム), 26. 2月. 1986 (26. 02. 86) & EP, A, 162776 & US, A, 4755509	1-14
Y	JP, A, 63-107970 (武田薬品工業株式会社), 12. 5月. 1988 (12. 05. 88) & EP, A, 243018 & US, A, 4771050	1-14
Y	JP, A, 1-287077 (参天製薬株式会社),	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 02. 95		国際調査報告の発送日 21.02.95
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 池田正人 電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き)。 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>17. 11月. 1989 (17. 11. 89) (ファミリーなし)</p> <p>Current Eye Research, Vol. 5, No 1, 1986, H. Nishigori et al., p. 37-40</p>	1-14